

Applicants' Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 一 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-316557

(43) 公開日 平成4年(1992)11月6日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	振別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/48		7019-4C		
A 6 1 K 31/47	A B J	7252-4C		
C 0 7 D 405/04	2 1 5	8829-4C		
409/04	2 1 5	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 5 頁)

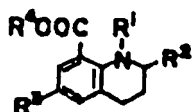
(21) 出願番号	特願平3-110999	(71) 出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(22) 出願日	平成3年(1991)4月16日	(72) 発明者	河野 靖志 Kono 栃木県小山市晩1-10-5
		(72) 発明者	斉藤 康治 栃木県小山市晩1-6-8
		(72) 発明者	迫江 康彦 栃木県小山市乙女510-3
		(72) 発明者	児島 英介 茨城県古河市大字中田2412-3
		(74) 代理人	弁理士 真浦 清

(54) 【発明の名称】 6-アリール環状アントラニル酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規な6-アリール環状アントラニル酸誘導体又はその塩並びにそれらを有効成分として含有する代謝性骨疾患治療剤及びその製造方法を提供する。

【構成】 一般式 (1)



(1)

【式中、R<sup>1</sup> は水素又はメチル基を、R<sup>2</sup> は水素又はフェニル基を、R<sup>3</sup> は置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジベンゾチエニル基又はアントリニル基を、R<sup>4</sup> は水素又は低級アルキル基を示す】で表される6-アリール環状アントラニル酸誘導体又はその塩。

【請求項1】 一般式（1）



【請求項2】 一般式(1)



【題：求項3】 一般式(2)


$$R' B(OH) \quad (3)$$


50

### 【発明の詳細な説明】

(0001)

【産業上の利用分野】本発明は、一般式（１）

**[0002]**



【0003】【式中、R<sup>1</sup> は水素又はメチル基を、R<sup>2</sup> は水素又はフェニル基を、R<sup>3</sup> は置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジベンゾチエニル基又はアントリニル基を、R<sup>4</sup> は水素又は低級アルキル基を示す】で表される新規な6-アリアル環状アントラニル酸誘導体又はその塩並びにそれらを有効成分として含有する代謝性骨疾患治療剤及びその製造方法を提供することにある。

**[ 0 0 0 -1 ]**

【従来の技術】代謝性骨疾患とは全身性に骨の形成と吸収の過程に破壊を主じ、骨質量、骨の形成、骨の構造が病的に変化したものである。この疾患は、各種のホルモン、ビタミンなどの生体内調節機構の異常、先天性又は後天性の骨の細胞の働き異常により生じ、カルシウムとリンの代謝異常を伴う。この疾患には骨粗鬆症、繊維性骨炎（副甲狀腺機能亢進症）、骨軟化症、更に全身性に骨代謝に関するパラメーターに影響を与えるページェット病などが含まれる。特に骨粗鬆症は、老人病の一つであり、ことに閉経後の女性に多い。その理由としてはエストロゲンの欠乏のほかカルシウムの不足や吸収障害、筋肉による骨への物理的な刺激の不足も考えられている。症状としては腰痛、脊柱の変形や身長短縮及び骨折などがあり、ことに大腿骨の頸部の骨折は全身の衰弱や痴呆を起すため重篤である。代謝性骨疾患の治療薬としてはエストロゲン製剤、カルシトニン製剤、ビタミンD製剤、カルシウム製剤、リン製剤などが用いられている。

**[0005]**

【兎明が解決しようとする課題】上記の従来の治療薬を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実な場合もあり、十分な効果が得られておらず、より効果が確実な治療薬の開発が強く望まれている。

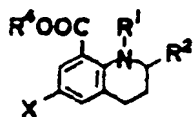
**[0006]**

【課題を解決するための手段】本発明者らは、骨に直接作用してより強い骨吸収抑制作用を有する治療薬の開発を目的として、先に抗リウマチ薬として開示した環状アントラニル酸誘導体（特開平1-279567号公報）を更に鋭意研究した結果、前記一般式（1）で表される6-アリアル環状アントラニル酸誘導体又はその塩が強い骨吸収抑制

新作用を有し、かつ骨形成促進作用、更に安全性も高くより優れた代謝性骨疾患治療剤になり得ることを見出し、本発明を完成した。

【0007】本発明の前記一般式(1)で表される6-アリアル環状アントラニル酸誘導体は、以下のようにして製造することができる。例えば、一般式(2)

【0008】



(2) 10

【0009】【式中、R<sup>1</sup> は水素又はメチル基を、R<sup>2</sup> は水素又はフェニル基を、R<sup>3</sup> は水素又は低級アルキル基を、Xは臭素又はヨウ素を示す】で表される環状アントラニル酸誘導体と一般式(3)

R<sup>1</sup> B(OH) (3)

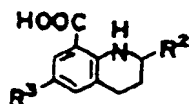
【式中、R<sup>1</sup> は置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジベンゾチエニル基又はアントリニル基を示す】で表されるホウ酸誘導体をアルゴン雰囲気下、金属触媒、好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、塩基性物質の存在下に不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。ここで「置換されていてもよい」とは、ハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル又はフェニルが1~3個置換されていてもよいことを意味する。また、一般式(1)で、R<sup>1</sup> がメチル基を、R<sup>2</sup> が水素又はフェニル基を、R<sup>3</sup> が置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジベンゾチエニル基又はアントリニル基を表す化合物は、一般式(1)で、R<sup>1</sup> が水素を、R<sup>2</sup> が水素又はフェニル基を、R<sup>3</sup> が置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジベンゾチエニル基又はアントリニル基を表す化合物を常法に従って、エステル化した後、塩基性物質の存在下にハロゲン化メチル、好ましくはヨウ化メチルと不活性溶媒中反応させることによっても製造することができる。

	C
計算値	: 75.87
実測値	: 75.70

【0016】実施例2~21

実施例1と同様にして表1の化合物を得た。

【0017】



50

\*【0010】本製造方法において、原料として使用する前記一般式(2)で表される化合物は、先に開示した特開平1-279867号公報に示した方法により製造できる。また、一般式(3)で表される化合物はいずれも公知化合物であり、市販品として入手できるかあるいは文献記載の方法又はその類似方法に従い製造することができる。

【0011】本発明の前記一般式(1)で表される化合物は、常法に従い薬理的に許容できる塩とすることができる。また、本発明の前記一般式(1)で表される6-アリアル環状アントラニル酸誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩はロイスの方法(J. Clin. Invest., 44, 103~116, 1965)によって強い骨吸収抑制作用が認められ、しかも低毒性で安全性が高いことにより治療剤として有用である。

【0012】

【実施例】本発明を更に詳述するために以下に実施例を挙げる。なお、融点はすべて熱板法で測定し、未補正である。

【0013】実施例1 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-フェニルキノリン-8-カルボン酸


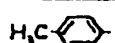



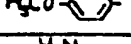





【0014】アルゴン雰囲気下、6-ブロム-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルボン酸メチルエステル(2g)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(260mg)をベンゼン(15ml)に溶解し、これに2N炭酸ナトリウム溶液(7.4ml)を加え、次いでフェニルホウ酸(990mg)をエタノール(3ml)に溶解した溶液を加え、1.5時間加熱還流した。冷却後、35%過酸化水素水(0.5ml)を加え、1時間室温にて攪拌した。エーテルにて抽出、エーテル層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:エーテル:ヘキサン=1:10)にて精製し、微黄色結晶(1.96g、収率94%)を得た。得られた結晶をエタノール(20ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)の混合液に加え、3時間加熱還流した。冷却後、濃塩酸にてpH4として、沈殿した結晶を濾取、乾燥して、目的物(1.58g、収率90.4%)を得た。このものをエタノールから再結晶すると微黄色針状晶となる。融点: 212~213℃

【0015】元素分析値(%) C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>として








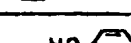

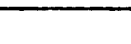
	H	N
計算値	5.97	5.53
実測値	5.95	5.47

【0013】

【表1】(その1)

例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C) (測定法)	元素分析 (%) C H N
2	H		116~117 (A.P.-A)	16.14 5.11 5.11 16.12 5.12 5.11
3	H		115~116 (A.P.-A)	16.10 5.11 5.11 16.15 5.12 5.07
4	H		110~111 (A.P.-A)	16.00 5.03 5.11 16.00 5.10 5.11
5	H		114~115 (A.P.-A)	16.12 5.12 5.11 16.13 5.13 5.11
6	H		111~112 (A.P.-A)	16.11 5.12 5.11 16.11 5.10 5.11
7	H		111~112 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.12 5.11 5.11
8	H		101~102 (A.P.-A)	16.11 5.11 16.11 16.11 5.11 16.11
9	H		111~112 (A.P.-A)	16.12 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
10			110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
11	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11

## 【0019】 (その2)

例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C) (測定法)	元素分析 (%) C H N
12	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
13	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
14	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
15	H		111~112 (A.P.-A)	16.12 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
16	H		111~112 (A.P.-A)	16.12 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
17	H		111~112 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
18	H		111~112 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
19	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
20	H		110~111 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11
21	H		111~112 (A.P.-A)	16.11 5.11 5.11 16.11 5.11 5.11

0.1/1 表 10

【0020】実施例22 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-6-フェニルキノリン-8-カルボン酸

【0021】1,2,3,4-テトラヒドロ-6-フェニルキノリン-8-カルボン酸メチルエステル (1.4g) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、反応系内をアルゴン置

換した。水素化ナトリウム (60%, 490mg) を加え、室温にて30分間攪拌後、ヨウ化メチル (2ml) を滴下し、そのまま18時間攪拌した。クロロホルム (200ml) を反応液に加え、水 (200ml, 2回) 及び飽和食塩水 (100ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

炭を留去し、微黄色油状物 (1.1 g) を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 4) にて精製し、黄色結晶 (1.22 g, 収率83.5%) を得た。得られたエステル体 (1.22 g) をエタノール (10ml) に溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (5cl) を加え、3時間加熱還流し \*

	C
計算値	: 76.38
実測値	: 76.35

した。冷却後、水 (50ml) を加え、濃塩酸にてpHを3とし、析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥して目的物 (1.08 g, 収率93.1%) を得た。このものをエタノールから再結晶すると微褐色針状晶となる。融点: 128~129℃

【0022】元素分析値 (%)  $C_{11}H_{11}NO_2$  として

	H	N
計算値	: 6.41	: 5.24
実測値	: 6.41	: 5.25

#### 【0023】実験例1 骨吸収抑制作用

骨吸収抑制作用の測定はロイスの方法によった。妊娠17又は18日目のSprague-Dawley系ラットに $^{45}Ca$  (カルシウムの同位元素,  $CaCl_2$  溶液) 4.63MBqを背部皮下注射した。翌日開腹し、無菌的に胎仔ラットを取りだして左右の前脚骨 (桡骨、尺骨) を摘出した。更に、実体顕微鏡下で結合組織や軟骨を除き、骨培養サンプルとした。牛血清アルブミン (2mg/ml) を溶解させたBGJb培地 (Filton-Jackson modification) (GIBCO Laboratories) 0.6ml中に骨培養サンプルを一片ずつ入れ、37℃、5%  $CO_2$  下で24時間前培養した。その後、20%ジメチルスルホキシドを含むエタノール溶液に※

※溶解した被検化合物 (1  $\mu$ l) と1L-1 $\beta$  (ヒトリコンビナント, 1000U/ml, 2  $\mu$ l) を加え、上記培地で更に3日間培養を続けた。培養後、培地中の $^{45}Ca$ の放射活性と骨中の $^{45}Ca$ の放射活性を測定した。骨吸収活性は、骨片に含まれていた全放射活性 (骨片と培養上清の放射活性の和) に対する培養上清に放出された $^{45}Ca$ の割合 (百分率) で表した。被検化合物の骨吸収抑制作用は、1L-1 $\beta$ 存在下で測定した。なお、無添加群とは、1L-1 $\beta$ 及び被検化合物を添加しない群である。骨吸収抑制作用は、次式で算出した。実験例化合物の測定結果を表2に示した。

【0024】

$$\text{骨吸収抑制率 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{被検群の}^{45}Ca\text{遊離率} - \text{無添加群の}^{45}Ca\text{遊離率}}{\text{1L-1}\beta\text{の}^{45}Ca\text{遊離率} - \text{無添加群の}^{45}Ca\text{遊離率}} \right) \times 100$$

【0025】

(表2)

実験例番号	濃度 ( $\mu$ g/ml)	1L-1 $\beta$ (U/ml)	骨吸収抑制率 (%)
1	10	1.1	88
2	10	1.1	88
3	10	1.1	88
4	10	1.1	88
5	10	1.1	88
6	10	1.1	88
7	10	1.1	88
8	10	1.1	88
9	10	1.1	88
10	10	1.1	88
11	10	1.1	88
12	10	1.1	88
13	10	1.1	88
14	10	1.1	88
15	10	1.1	88
16	10	1.1	88
17	10	1.1	88
18	10	1.1	88
19	10	1.1	88
20	10	1.1	88